FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1919 — THÈSE — N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

A. GROUCHMAN

Sur la Valeur du Diagnostic Anatomo-Pathologique de la Rage

Président : M. LETULLE, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, Rue Racine (VIe)

1919

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER

ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	N.
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	N.
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	N.
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	N.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	N.
Médecine légale	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, QUENU, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile	BROCA
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SCHWARTZ (A.)
BRUMPT	LABBE (H.)	MULON	SICARD
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	TANON
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TERRIEN
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TIFFENEAU
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	VILLARET
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	ZIMMERN
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	
GUENIOT	LERY	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS BIEN-AIMÉS

A MES FRÈRES ET A MA SŒUR

A MA FEMME

A MON AMI C. TRETIAKOFF

A TOUS MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur MAURICE LETULLE

Professeur d'Anatomie pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Boucicaut
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur Agrégé ALGLAVE

Chirurgien de l'Hôpital de la Pitié

Monsieur le Docteur BARTH

Médecin de l'Hôpital Necker

Monsieur le Professeur Agrégé SCHWARTZ

Chirurgien de l'Hôpital Cochin

Monsieur le Docteur HIRTZ (*In memoriam*)

Médecin de l'Hôpital Necker

Monsieur le Professeur MÉNÉTRIER

Médecin de l'Hôpital Tenon

Monsieur le Professeur BAR

Professeur de Clinique obstétricale à la Faculté

Accoucheur de la Clinique Tarnier

Monsieur le Professeur MARFAN

Médecin à l'Hôpital des Enfants-Malades

Sur la Valeur
du
Diagnostic Anatomo-Pathologique de la Rage

INTRODUCTION

Déjà à plusieurs reprises, l'Académie de Médecine a attiré l'attention des médecins et des pouvoirs publics, sur une forte recrudescence de la rage dans l'agglomération parisienne. Il semble, que grâce aux mesures prises, le nombre des cas de rage diminue dans la ville, mais il n'en est pas de même dans la banlieue parisienne.

C'est dans ces conditions, que le diagnostic de cette maladie nous a vivement intéressé.

Il ne nous a pas été donné d'observer personnellement des cas de ce genre, ni à plus forte raison d'en faire des études personnelles, aussi nous n'avons pas la prétention d'apporter des faits nouveaux, ni d'émettre des idées nouvelles.

Mais il nous semble qu'à l'heure actuelle, un simple exposé des principales notions acquises sur la question du diagnostic de la rage, pourrait présenter un certain intérêt, si faible soit-il.

Il existe à l'heure actuelle trois principaux moyens de diagnostic :

a) Diagnostic clinique.

b) Inoculation aux animaux de la substance cérébrale d'un animal suspect.

c) Diagnostic anatomo-pathologique.

Ces trois modes de diagnostic constituent un champ d'études trop étendu, pour être envisagé ici dans son ensemble.

Aussi sommes-nous réduits à choisir un seul mode.

Le diagnostic clinique présente souvent des difficultés malheureusement trop considérables pour ne pas prêter à l'erreur ; surtout à Paris où les cas de la rage ne sont pas d'une observation courante.

L'inoculation aux animaux, moyen précieux de diagnostic en soi, gagne beaucoup d'être suivi d'un examen histologique des centres nerveux de l'animal inoculé.

C'est donc à ce dernier mode de diagnostic qu'on est réduit à recourir, dans un grand nombre de cas.

Grâce aux travaux de Babès, Cajal, Nelis et van Gehuchten, et surtout de Négri, ce diagnostic histologique offre de telles probabilités, que pratiquement, dans la majorité des cas, il peut être considéré comme certain.

Le but de ce petit travail est d'en rappeler les principaux éléments, et d'attirer l'attention des médecins sur sa valeur incontestable.

CHAPITRE PREMIER

Les lésions produites par le virus rabique dans l'organisme des animaux et de l'homme infestés, sont extrêmement diffuses et intéressent un grand nombre d'organes.

Bien que parmi ces lésions, seules les altérations du système nerveux offrent quelques caractères particuliers, il nous semble nécessaire de passer rapidement en revue toutes les manifestations viscérales de la rage.

Les phénomènes congestifs très intenses constatés par la plupart des auteurs ont été considérés tout d'abord comme dus à l'asphyxie (Wagner, Krukenberg, Brouardel).

Plus tard Babès constate les phénomènes suivants, qu'il considère comme sortant du rang des phénomènes d'asphyxie simple :

Cerveau. — Congestion, œdème, taches hémorragiques, particulièrement au niveau de la substance blanche et du plancher du quatrième ventricule. Ependyme, et certaines places de la substance cérébrale, d'aspect ramolli.

Moelle. — Même hyperhémie et petits foyers de ramollissement.

Tube digestif. — Dans toute sa longueur présente une forte congestion avec des taches ecchymotiques, de plus, au niveau du pharynx, on peut observer de véritables fausses membranes.

Poumons. — Présentent souvent de l'œdème aigu.

Cœur. — Flasque, pâle, parfois présente de petites ecchymoses sur le péricarde.

Ganglions lymphatiques. — Tuméfiés, surtout au voisinage de la morsure, et plus chez l'enfant que chez l'adulte.

La rate, capsules surrénales, les reins. — Souvent tuméfiés.

Testicules et organes érectiles. — Ordinairement turgescents.

Congestion *du foie, du pancréas* et surtout *des glandes salivaires* qui sont très congestionnées, et sont parfois le siège de véritables hémorragies.

Chez les animaux : les lésions sont étudiées par Nacard, puis Babès. D'après ce dernier auteur, elles se présentent de la façon suivante :

« On trouve dans la rage une série de lésions microscopiques et macroscopiques de différents organes, qui, seulement en petite partie, peuvent être attribuées à l'asphyxie. Parmi ces lésions les plus accentuées sont les proliférations parenchymateuses, et celles du tissu interstitiel des glandes salivaires, du pancréas, des capsules surrénales, des ganglions lymphatiques, des testicules et parfois du foie. Les cellules proliférées sont disposées dans certains cas

en nodules périvasculaires, les vaisseaux des centres ayant également proliféré, et présentant souvent de la graisse dans leurs cellules hypertrophiées.

Les vaisseaux sont souvent oblitérés par une prolifération endothéliale ou par thrombus leucocytaires hyalins. Dans ce cas on y rencontre une thrombose ou une embolie graisseuse ; les petites hémorragies sont la conséquence des lésions vasculaires. »

En ce qui concerne le système nerveux, on trouve que :

« Les méninges, le cerveau, la moelle sont toujours très hyperhémiés ; parfois avec de petites hémorragies méningées surtout au niveau du bulbe et de la partie lombaire de la moelle. Liquide céphalo-rachidien limpide. »

Les lésions des nerfs sont peu marquées.

« Seuls, les nerfs d'un calibre supérieur présentent un peu d'œdème, une prolifération des cellules des gaines et même des cellules situées entre les fibres. Les fibres nerveuses ne présentent ordinairement aucune lésion appréciable. »

D'une façon générale d'après cet auteur, dans la rage furieuse, les lésions vasculaires et asphyxiques prédominent, tandis que dans la forme paralytique, on trouve plutôt des dégénérescences.

Ainsi, qu'il s'agisse de l'homme ou des animaux, en plus du système nerveux, la plupart des organes glandulaires se trouvent lésés dans la rage.

Les recherches plus récentes sur les lésions microscopiques, en particulier celles de Manouelian dé-

montrent l'existence de lésions très graves dans les glandes salivaires, où les cellules aciniennes sont le siège d'altérations profondes, leurs débris sont phagocytés par les macrophages, qui s'installent à leur place, si bien que, finalement, les acinis ne sont représentés que par des amas de macrophages.

Par suite de ces lésions, la bave de chien contient comme éléments figurés des cellules aciniennes, des cellules des canaux excréteurs, un nombre fort considérable de polynucléaires, quelques macrophages et des masses amorphes se colorant fortement en bleu, par le bleu polychrome de Unna.

CHAPITRE II

LÉSIONS FINES DU SYSTÈME NERVEUX

Mais toutes ces lésions de différents viscères, que l'on trouve constamment chez l'homme ou chez les animaux morts de la rage, ne présentent aucun caractère spécifique, et sont de peu d'utilité pour le diagnostic.

Seules, les lésions du système nerveux offrent des caractères vraiment particuliers, ainsi fussent-elles l'objet de nombreuses recherches.

Les auteurs divisent volontiers l'historique de l'étude des lésions rabiques en plusieurs périodes.

La division de Schaffer est la suivante :

La première, pendant laquelle on découvrit des lésions diffuses des centres nerveux sans caractères spéciaux.

La deuxième période contenant les travaux de Babès, de Van Gehuchten et Nélis, de Golgi et ceux de Cajal, qui ont décrit des formes spéciales d'altérations cytologiques, et enfin :

La troisième période pendant laquelle ont été décrits et étudiés les « corpuscules de Négri ».

A. — Première période

Pendant la première période, nombre d'auteurs décrivent des lésions graves et variées, déterminées par l'injection rabique au niveau des centres nerveux. Mais aucune de ces lésions n'a été considérée comme pathognomonique de la rage.

Ainsi, sans y insister davantage, nous nous contenterons de les signaler :

a) Foyers inflammatoires péri-vasculaires au niveau des centres nerveux et surtout des cornes antérieures de la moelle (Benedict, Kolessnikoff, Gowers, Forel, Coats et Weller).

b) Thromboses veineuses et « foyers de désintégration granuleuse » (Benedict).

c) Hémorragies et hyperhémie méningées (Babès).

d) Gamaleia trouve comme lésions macroscopiques des foyers de ramollissement insulaire dans les cordons latéraux et postérieurs ; mais aucune lésion pathognomonique de la rage.

Au cours d'une longue série de travaux, Schaffer décrit des lésions de la moelle épinière, qu'il qualifie de *myélite aiguë complète*. Il distingue d'une part :

Une forme infiltratoire, caractérisée par l'infiltration des tissus par des cellules rondes, qui masquent presque complètement les éléments nerveux. D'autre part :

Une forme dégénérative se traduisant par des lésions très profondes des cellules et des fibres ner-

veuses, avec une infiltration très discrète des gaines adventitielles des petits vaisseaux.

Schaffer décrit des formes très variées d'altérations des cellules nerveuses :

Atrophie pigmentaire, retrouvée plus tard par Papof ; désagrégation granuleuse, vacualisation, dégénérescence hyaline, apparition au sein du protoplasma cellulaire des « fibrilles pathologiques », future hypertrophie des neurofibrilles de Cajal. Dégénérescence granuleuse du noyau.

De plus, cet auteur remarqua que le segment dans lequel l'infiltration était la plus considérable, correspondait toujours au siège de la morsure.

En formulant ses conclusions, Schaffer dit :

« La destruction de la moelle épinière part de certains points du système nerveux, et progresse graduellement vers les centres supérieurs ; on peut donc suivre histologiquement la voie suivie par le virus rabique. »

B. — La deuxième période

La deuxième période dans l'histoire de l'étude des lésions rabiques du système nerveux, commença vers l'année 1892. A la suite des travaux de Schaffer, Babès a attiré l'attention sur de petits nodules inflammatoires péri-vasculaires, situés au niveau de la substance grise de la moelle et du bulbe, et qu'il a considérés comme pathognomoniques de la rage. Il les a dénommés *tubercules rabiques*. Voici com-

ment il les décrit sur des préparations traitées par le bleu de Lœffler.

« On voit déjà à un faible grossissement, d'une manière éclatante les groupes des cellules motrices des régions intéressées.

Parmi ces cellules, quelques-unes sont ordinairement pâles, vacuolaires, à prolongements cassés, à noyau modifié (en karyokinèse) envahies par de petites cellules rondes mononucléaires, et formant le centre d'un petit nodule composé lui-même d'éléments migrateurs mono-nucléaires, signalés plus haut.

On observe en même temps les vaisseaux prolifères, souvent dilatés, renfermant beaucoup de leucocytes, entourés d'espaces lymphatiques dilatés, et remplis d'éléments embryonnaires, parfois pigmentés.

La présence de ces nodules péricellulaires caractérise surtout la lésion ».

En comparant les lésions de la moelle dans la rage aux lésions de cet organe dans d'autres maladies aiguës, Babès dit :

« Seule, la paralysie infantile aiguë infectieuse présente régulièrement une poliomyélite avec des nodules autour et aux dépens des cellules nerveuses. Mais ces nodules se distinguent nettement des nodules rabiques par l'apparition presque exclusive, de polynucléaires qui produisent, par leur invasion en masse, la destruction plus ou moins complète des cellules nerveuses. »

Il ajoute : « Dans un cas de tétanos chez l'homme, et dans un autre d'éclampsie puerpuérale (néphrétique), j'ai trouvé des lésions du système nerveux central qui ressemblaient fort aux lésions rabiques. Mais dans ces cas, les accumulations cellulaires, quoique souvent miliaires, existaient surtout autour des petits vaisseaux ; les régions étaient moins limitées, et les petits nodules, dont le rapport avec les vaisseaux n'était pas évident, n'étaient pas situés autour des cellules nerveuses. »

Et l'auteur arrive à la conclusion suivante : « Au point de vue pratique, on peut donc conclure qu'à côté de l'observation et de l'autopsie du chien mordeur, l'examen histologique de son système nerveux central, ne doit pas être négligé.

On ne devrait renoncer à cet examen, que si le cerveau de l'animal mordeur était tout à fait macéré ou tellement abîmé, que l'orientation anatomique fût devenue impossible.

Si on ne trouve, après un examen minutieux des parties indiquées, aucun nodule miliaire périvasculaire ou péricellulaire, il est probable que l'animal mordeur n'était pas enragé ; au contraire, la présence des lésions décrites et surtout des nodules péricellulaires, plaide en faveur de la rage.

Ces nodules sont moins prononcés chez les animaux tués dans la première période de la rage ; ils sont plus apparents chez ceux qui ont succombé à la maladie. Dans les cas prolongés, l'infiltration cellulaire est très prononcée et devient plus diffuse. »

La valeur qu'attribua Babès a son « tubercule-rabique » a été fortement contestée par Van Gehuchten, Marinesco et d'autres auteurs. Marinesco trouve des nodules analogues dans les centres nerveux d'un diabétique ; dans la lésion de la branche centrale ou périphérique des cellules ganglionnaires ; à la suite des injections de substances toxiques à l'intérieur des ganglions.

Néanmoins il lui accorde *une valeur incontestable*.

Travaux de Golgi

Puis viennent les travaux de Golgi : cet auteur affirme que l'infection rabique détermine toujours des lésions des centres nerveux. Parmi ces lésions, celles qu'il considère comme caractéristiques, ne sauraient être mises en évidence, que par sa méthode.

Ces altérations consistent, du côté du noyau en karyokinèse, en excentricité du noyau, dislocation accompagnée d'atrophie et d'altération de sa structure propre, le réduisant à un petit amas de substance qui se colore électivement.

Du coté des cellules : un gonflement considérable, vacuolisation et dégénérescence granulo-graisseuse.

Les auteurs s'accordent à admettre que toutes ces altérations fort intéressantes au point de vue théorique, n'ont pas la valeur diagnostique, que Golgi a voulu leur attribuer.

Hypertrophie des neurofibrilles intra-cellulaires (Cajal)

A la suite de la création de la méthode neurofibrillaire de Cajal, ce dernier, en collaboration avec Dalmacco Garcia, a décrit une altération particulière des neurofibrilles intra-cellulaires, qui consiste en une énorme hypertrophie ; au point que ces neurofibrilles constituent d'épais cordons, à l'intérieur des cellules.

Cellule nerveuse d'un ganglion spinal provenant d'un enfant mort de rage. On y distingue une hypertrophie des neurofibrilles. (Babès).

Il faut remarquer qu'un certain nombre d'auteurs, en particulier Babès, auraient déjà remarqué ces cordons intra-cellulaires colorables par l'éosine, mais

ils les ont très insuffisamment mis en évidence ; et la méthode de Cajal reste entière.

Après Cajal et Garcia, l'existence de ces altérations a été confirmée par Marinesco.

Voici comment cet auteur les décrit dans son remarquable livre *la Cellule nerveuse*.

« La méthode au nitrate d'argent réduit, nous montre dans les centres nerveux des animaux enragés, des lésions extrêmement intéressantes au point de vue théorique et pratique, qui ont été étudiées principalement par Cajal et puis par moi-même.

Cajal a constaté tout d'abord que le réseau des cellules des cordons apparaît comme simplifié, il montre quelques filaments primaires pourvus d'épaississements fusiformes considérables, qui s'anastomosent avec les ramifications secondaires du réseau endocellulaire.

On rencontre des lésions analogues dans les pyramides du cerveau et dans les cellules de la corne d'Ammon.

L'hypertrophie des fibrilles commence à la périphérie de la cellule pour se diriger progressivement vers le centre.

Cajal note encore, en passant, que le noyau contient un grand nombre de granules jaunes disséminés qui font défaut à l'état normal. Les sphérules du nucléole sont désagrégées.

J'ai confirmé après la publication du travail de Cajal, les modifications des neurofibrilles que cet auteur a décrites dans la rage, et j'ai montré en

même temps la valeur de ces lésions, pour le diagnostic histologique de cette maladie.

Dans un nouveau travail, Cajal revient sur ces lésions et apporte encore de nouveaux détails.

Il montre que dans les cellules des ganglions spinaux, il se produit une hypertrophie des neurofibrilles superficiels correspondant à l'apparition de l'hémiplégie.

A la surface de la cellule, apparaissent des filaments épais colorés intensivement, et donnant naissance à des mailles irrégulières, plus larges que celles du réseau normal.

Ces filaments épais proviennent de la fusion des différents neurofibrilles. Le cylindraxe n'offre pas de modification de ses neurofibrilles, malgré la multiplication des cellules satellites qui pénétrent entre les flexuosités de ces prolongements.

Plus tard, l'hypertrophie s'étend à la totalité du réseau offrant cependant des variations d'aspect et de dispositions.

Cajal décrit les cellules à réseau dense, à réseau lâche, à réseau fasciculé et à réseau rubanné. Enfin parfois le réseau est frisé.

Ces différents aspects sont plus accusés dans les grandes cellules des ganglions que dans les petites.

Ensuite Cajal revient sur les cellules à vacuoles que j'avais étudiées antérieurement. A l'intérieur des vacuoles Cajal a trouvé parfois des petits bâtonnets très fins, dont le diamètre longitudinal ne dépasse pas 0,3 à 0,4 de μ.

L'auteur a encore retrouvé ces bâtonnets en plus petite quantité dans le liquide céphalo-rachidien, dans les leucocytes,et dans le plasma du sang coloré, et à l'intérieur des vaisseaux.

Etant donné que Cajal a trouvé des bâtonnets semblables à l'intérieur des vaisseaux des animaux normaux, et que, d'autre part, les dimensions assignées au microbe de la rage par Remlinger, Vestea, etc., sont ultramicroscopiques, l'auteur admet que ces bâtonnets représentent plutôt des précipités cristallins se produisant dans le cytoplasma.

En dehors de ces lésions fines dans les ganglions spinaux des animaux enragés, le virus rabique peut changer la morphologie des cellules et produire des fossettes et des fenêtres à leur périphérie.

C'est sous l'influence des cellules satellites qui se multiplient, et qui, dans l'espèce, jouent d'après Cajal le rôle de neuronophages, que se produisent les excavations et l'état fenêtré.

Quelques phagocytes pénètrent même à l'intérieur du protoplasma et se logent dans les vacuoles. Dans une phase plus avancée du processus de phagocytose, le corps cellulaire a la forme étoilée avec des expansions épaisses, courbes, émoussées. Une autre forme encore plus curieuse des lésions, c'est l'apparition des cellules avec pseudo-dendrites et protoplasma fenêtré. Celle-ci n'est en réalité que l'exagération de la forme antérieure. L'état fenêtré résulte de la présence d'anses et de fenêtres formées par l'anastomose de pseudo-dendrites.

Dans la moelle épinière, il apparaît des lésions au commencement du septième jour, qui se localisent presque exclusivement dans les cellules des cordons, grandes, moyennes et petites.

La lésion initiale consiste dans l'épaississement et l'hypertrophie locale de quelques fibrilles primaires; l'altération est limitée au corps cellulaire et à l'origine des dendrites, et commence par la couche superficielle du protoplasma.

Dans la seconde phase, ou la phase d'hémiplégie, les épaississements deviennent plus accusés et l'hypertrophie gagne les autres neurofibrilles.

L'altération va vers la profondeur, le protoplasma apparaît comme constitué par des filaments énormes, flexueux, comparables aux fibres élastiques.

En même temps, les travées secondaires disparaissent et entre les fibres épaisses apparaissent des espaces clairs. En ce qui concerne l'axone, il peut y avoir de l'hypertrophie des neurofibrilles au niveau du cône d'origine.

Chez le chien enragé, l'hypertrophie des neurofibrilles est plus considérable dans les cellules des cordons. La désagrégation des sphérules du nucléole apparaît lorsque cet état d'hypertrophie des neurofibrilles s'exagère.

Dans la période terminale de la rage, le processus hypertrophique intéresse également les neurones moteurs qui sont plus atteints chez le chien que chez le lapin. Les boutons terminaux s'hypertrophient aussi bien dans les cellules motrices que dans les

cellules des cordons, ils se détachent, volumineux, de la surface cellulaire, mais ces massues peuvent subir aussi un processus de dégénérescence granuleuse.

Les lésions des cellules du bulbe ressemblent à celle de la moelle. On y observe une jolie hypertrophie des neurofibrilles, surtout dans les cellules volumineuses du raphé.

Les cellules de Purkinje ne présentent pas de modifications notables, néanmoins, on peut observer à la surface cellulaire des fibres épaisses, ondulées.

Chez le chien, et dans la dernière période, le protoplasma est divisé en deux régions : l'une supérieure obscure, peu altérée ; et l'autre, sous-nucléaire, plus claire et en continuation avec l'axone.

C'est dans cette dernière région qu'on observe des fibres hypertrophiées, plus épaisses et plus abondantes que chez le lapin, disposées souvent en forme d'anse ou de révolus compliqués. Dans la région supra-nucléaire, on n'observe pas habituellement de lésions du réseau.

Le plexus péricellulaire ne présente que peu de lésions dans le cervelet du lapin rabique, il n'y a que les cellules de Purkinje qui s'atrophient ; aussi les fibres nerveuses de ce plexus sont distancées et forment entre elles et le corps de la cellule un espace annulaire rempli par des cellules épithéliales.

Cela prouve que ces fibres du plexus péricellulaire ne sont pas incrustées sur les cellules, contrairement à l'opinion de Held, mais sont tout simplement adhé-

rentes au moyen d'un ciment peu résistant à la rétraction.

Chez le chien, le plexus se modifie, il se transforme en plexus glomérulaire compliqué, qui siège au-dessous de la cellule.

Les fibres mousseuses, au commencement du processus rabique, ne présentent pas de lésions, mais plus tard, lorsque les altérations rabiques ont fait des progrès, on voit souvent une hypertrophie et des gonflements des neurofibrilles, des arborisations collatérales et terminales formant des glomérules, des plaques cérébelleuses.

Dans le cerveau du lapin, le réseau des moyennes pyramides se colore avec plus de constance que celui des petites pyramidales, et on voit des fibres relativement épaisses colorées en noir ou café. Ce sont les cellules géantes qui présentent des modifications hypertrophiques plus abondantes et plus caractéristiques.

Lorsque le processus rabique a fait des progrès, les éléments péricellulaires prolifèrent et on observe alors des dendrites de nouvelle formation La corne d'Ammon ne présente pas plus de lésions que le reste de l'écorce cérébrale ainsi qu'on aurait pu le supposer depuis la découverte des corpuscules de Negri, si abondants dans cette région.

Avec la méthode de Cajal, on peut voir dans la dernière période paralytique, des cellules à vacuoles et des pyramides avec des corps sphéroïdaux intra-protoplasmiques correspondant aux corpuscules de Négri.

Pour expliquer la genèse et la signification de l'hypertrophie des neurofibrilles dans la rage, Cajal admet comme possibles deux explications du phénomène :

1° L'épaississement des neurofibrilles serait dû au transport et à la concentration amiboïde des matériaux, éparpillés dans les nombreux filaments primaires et secondaires au profit de quelques-uns.

2° La production des cordons d'épaisseur colossale dépendrait du rapprochement et de la fusion subséquente de nombreuses fibrilles primaires et secondaires.

Cajal, après avoir comparé le processus d'hypertrophie physiologique chez les reptiles et les vers, aux lésions de la rage, a été conduit à formuler l'hypothèse suivante, qui constitue pour ainsi dire l'union des précédentes qui loin d'être contradictoires, se complètent réciproquement.

Tout d'abord, il rappelle que le réseau neurofibrillaire ne constitue pas un système de fibres fixes, stables, destiné tout simplement à la conduction de l'onde nerveuse, mais représente un appareil contractile avec des propriétés amiboïdes et susceptible de changer lentement sa forme générale et sa structure intime, à la manière des cordons protoplasmiques des cellules de la *Tradescantia virginica*. Lorsque la cellule nerveuse vit dans un milieu normal, elle reçoit des excitations physiologiques, et le réseau affecte une certaine disposition qui est celle de l'activité normale.

Mais si une excitation pathologique ou bien une autre influence telle que l'inanition, l'anémie, le froid, etc., exerce son action sur la cellule, l'appareil réticulaire réagit et l'altération commence par le corps cellulaire où se concentrent les neurofibrilles efférentes et afférentes, et par conséquent plus sensibles que l'armature fibrillaire des prolongements.

Comme conséquence anatomique de cette réaction anormale, on constate l'amincissement et la disparition des neurofibrilles secondaires et de quelques autres primaires, dont la substance argentophile se concentre progressivement dans quelques filaments primaires orientés dans le sens des ondes nerveuses.

A la suite de cette concentration, l'épaisseur et la colorabilité des fibres qui persistent s'accroissent et il s'ensuit des espaces énormes remplis de sucs cellulaires.

Dans les cellules à armature lâche et réticulée, la concentration de la substance argentophile s'opère dans quelques neurofibrilles principaux, isolés et séparés par une grande quantité de cytoplasma.

Dans les grands neurones du type fasciculé où il existe de nombreux faisceaux de filaments primaires et par conséquent une grande quantité de substance argentophile, le phénomène est plus compliqué.

Les lésions du noyau et du nucléole méritent une attention toute spéciale dans la rage. Ce qui frappe tout d'abord c'est le nucléole, lequel à l'état normal est constitué par un grand nombre de granula-

tions fines égales en volume, et colorées en brun-rouge, et qui, dans la rage, montre que les sphérules nucléaires sont diminuées de nombre, de volume inégal et dont quelques-unes sont beaucoup plus grosses qu'à l'état normal. Dans les cellules radiculaires où Cajal a compté 23 granulations nucléolaires à l'état normal, je n'en ai trouvé que 5 dans la rage.

Le noyau possède, disséminé d'une façon plus ou moins régulière, un nombre de corpuscules variant de 1 à 20 ou davantage, dont les caractères sont les suivants :

Ils sont d'aspect uniforme, de couleur jaune-rougeâtre et contiennent assez souvent à leur intérieur une ou deux granulations, dont les caractères sont les mêmes que ceux des granulations nucléolaires ; leur forme et leur volume sont variables, tantôt ils sont ovoïdes, réniformes, etc., en tout cas, toujours moins volumineux que le nucléole, parfois même très petits.

Quelle est leur signification ? il est bien difficile de le dire. Il s'agit là peut-être de la prolifération du corpuscule accessoire décrit par Cajal.

Immédiatement après la découverte de Cajal, Marinesco a proposé la recherche de l'hypertrophie des neurofibrilles, comme moyen de diagnostic de la rage, en se basant sur ces faits, qu'elles existent dans la rage des rues, aussi bien que dans la rage à virus fixe, avec une constance absolue.

Elles font défaut dans la plupart des intoxications

expérimentales, et Marinesco ne les a jamais rencontrées au cours des différentes lésions pathologiques chez l'homme.

Cajal a partagé cette manière de voir.

Donnagio ou contraire à émis des doutes sur leur valeur spécifique, après avoir rencontré des altérations analogues chez les lapins soumis à l'action combinée de l'inanition et du froid.

Nodule rabique de Nelis-Van Gehuchten

Avec les travaux de Van Gahuchten-Nelis, l'attention des anatomo-pathologistes est fortement attirée sur les altérations très graves et constantes que détermine l'infection rabique au niveau des *ganglions spinaux.*

Ces altérations ont déjà été remarquées par Nepveau (1872), Kolessnikoff (1875), Golgi (1894), mais, leur importance n'a été bien mise en évidence qu'avec les travaux de Van Gehuchten-Nelis, qui, de plus, ont isolé dans la masse des lésions très graves, dont les ganglions spinaux sont le siège ; une altération très spéciale, qu'ils ont dénommée le *nodule rabique* et qu'il ont considérée comme absolument pathognomonique de la rage.

La première description en a été donnée par Nelis, ensuite Nelis et Van Gehuchten ont fait une série de travaux de vérification.

Voici comment ils décrivent les lésions constatées.

« Le virus rabique exerce son action délétère prin-

cipalement, si pas exclusivement, sur les ganglions nerveux périphériques : les ganglions cérébro-spinaux et les ganglions sympathiques. Ils déterminent dans ces ganglions, une modification profonde dont la nature intime nous échappe encore, mais qui aboutit inévitablement à la destruction complète d'un nombre plus ou moins considérable de cellules nerveuses.

Cette destruction des cellules nerveuses n'est que l'aboutissant final d'une prolifération active des cellules de la capsule dans laquelle chacune de ces cellules est logée.

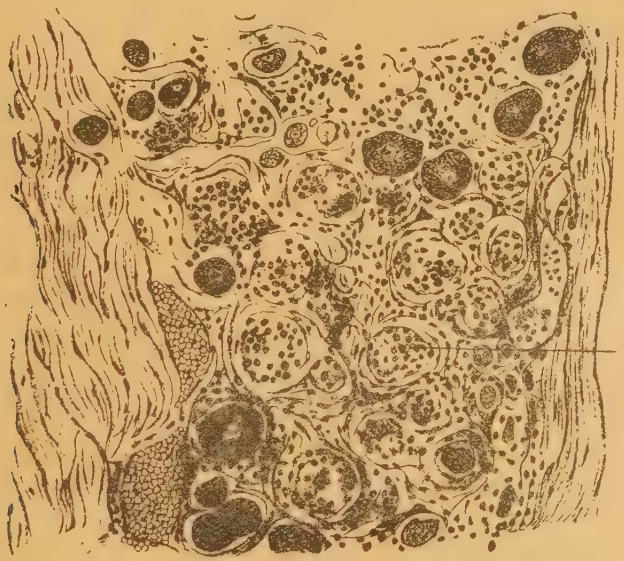
Ces cellules nouvelles, que nous croyons provenir des cellules endothéliales de la capsule, en se multipliant activement par la voie directe, finissent par envahir complètement la capsule correspondante.

On rencontre alors dans les coupes *des amas nombreux de petites cellules tassées les unes contre les autres ; chacun de ces amas représente une cellule détruite ; c'est une capsule endothéliale privée de sa cellule nerveuse, et occupée dans sa totalité par des cellules nouvelles.*

Quand le processus destructif a été plus intense encore, les limites mêmes des capsules disparaissent, et le ganglion tout entier est formé d'un tissu nouveau, à cellules petites, étroitement serrées les unes contre les autres, dans lequel on rencontre encore par-ci par-là, un reste de cellule nerveuse et des vaisseaux toujours distendus et bourrés de globules.

Les mêmes modifications s'observent, mais à un degré beaucoup moins prononcé, dans les ganglions sympathiques.

Ces lésions dans les ganglions cérébro-spinaux et sympathiques ont été retrouvées, sans exception aucune, dans les centaines de ganglions que nous avons examinés, provenant de tous les animaux, que nous avons pu nous procurer.



Nodules rabiques de Van Gehuchten et Nelis. Ganglion spinal.
(Emprunté à la *Presse Médicale*, 1900).

Deux faits sont importants à signaler :

Le premier, c'est que l'intensité de ces lésions varie d'un animal à l'autre ; c'est ainsi que chez le chien, les lésions sont toujours beaucoup plus profondes que chez le lapin.

Le second, c'est que l'intensité de ces lésions varie également quelque peu d'un ganglion à l'autre ; c'est ainsi que les ganglions cérébraux sont toujours plus fortement atteints que les ganglions spinaux.

Parmi les ganglions cérébraux, le plus sensible à l'action du virus rabique nous paraît être le ganglion noueux du vague.

Les altérations des glanglions cérébro-spinaux se rapportent aussi bien à l'homme qu'aux animaux. »

Aussi Nelis et Van Gehuchten ont cru pouvoir asseoir le diagnostic de la rage sur l'examen histologique des ganglions spinaux, dont les lésions seraient constantes et caractéristiques.

Néanmoins, rapidement ils se sont aperçu, que les « nodules rabiques » constantes chez les animaux tués par le *virus des rues*, ne se trouvent pas dans les ganglions cérébro-spinaux des animaux tués par le *virus fixe*.

De plus, si l'examen de ces ganglions permettait un diagnostic *rapide*, ce diagnostic n'était pas *précoce* à cause de l'apparition tardive des lésions.

En outre, un certain nombre d'auteurs, en premier lieu Babès, Crocs, Marinesco, Ladame, ont retrouvé des lésions analogues dans un certain nombre de maladies autres que la rage : diabète, lésions de la branche centrale ou périphérique des cellules ganglionnaires, injection par des substances toxiques, etc.

Marinesco aurait même observé des nodules ana-

logues toutes les fois que la cellule ganglionnaire disparaissait.

Plus tard, Nocard, Cuillée, Vallée ont montré que leur absence n'exclut pas l'existence de la rage.

Néanmoins tous ces auteurs reconnaissent au « nodule rabique » une valeur considérable pour le diagnostic de la rage des rues.

C. — Troisième période

Enfin en 1903, avec les travaux de Négri, l'étude histologique de la rage entre dans sa troisième période.

L'auteur italien décrivit dans les cellules nerveuses de la corne d'Ammon et d'autres régions de l'encéphale, des corpuscules d'aspect très spécial, qu'il a considéré comme des protozoaires.

Les ayant vu pour la première fois chez le chien, il les a retrouvé ensuite chez l'homme, et les a considéré comme les agents pathogènes de la rage.

Depuis cette très importante découverte de Négri, un grand nombre de travaux ont été composés, et *si les faits signalés par Négri ont été admis*, leur interprétation a été fortement attaquée ; la plupart des auteurs considérant les corpuscules en question comme des produits de dégénérescence cellulaire.

Les études confirmatives appartiennent surtout à l'école italienne.

Nous empruntons au travail de Mlle Lina Négri Luzzani la description détaillée des corpuscules de

Négri, et les résultats de la recherche systématique de ces corpuscules dans les centres nerveux des animaux et de l'homme ayant succombé à l'infection rabique.

C'est au docteur Négri que revient le mérite d'avoir démontré (1903) que dans le système nerveux des animaux atteints d'hydrophobie, et uniquement dans le système nerveux de ces animaux, on peut mettre en évidence des formations endocellulaires particulières, il interpréta ces formations comme des stades évolutifs d'un microorganisme à ranger parmi les protozoaires.

Le parasite, dans ses stades connus jusqu'ici, réside à l'intérieur des cellules nerveuses. Toutes les cellules de toutes les régions de l'axe cérébro-spinal peuvent être envahies par le parasite (les cellules de la corne d'Ammon, de l'écorce cérébrale, du cervelet, du pont de la moelle allongée, de la moelle épinière, des ganglions spinaux).

Sa destruction dans les différentes régions du système nerveux, est en rapport avec la voie d'entrée du virus rabique dans l'organisme, et avec le tableau clinique de la maladie ; sa présence, cependant, étant donnée une durée convenable de la période d'incubation, est un fait constant ; le parasite se rencontre chez tous les animaux qui ont contracté la maladie naturellement, et chez ceux sur lesquels on l'a expérimentalement provoquée (chien, chat, lapin, cobaye, bœuf, chèvre, mouton, cochon, âne, cheval, oiseau, homme). Dans la rage furieuse (telle que l'on peut

la provoquer par injection intracérébrale, intra-oculaire, scarifications cornéales et conjonctivales, par dépôt du virus rabique au niveau des muqueuses labiale et nasale, par injection dans le nerf médian), le parasite réside principalement dans les cellules de la corne d'Ammon, du cervelet, de l'écorce cérébrale. Dans la rage paralytique, au contraire (telle que l'on peut la provoquer par l'injection du virus rabique dans le nerf sciatique), les parasites sont rares, ou manquent complètement dans ces régions, tandis qu'on rencontre des formes typiques et, dans quelques cas, abondantes, dans les ganglions spinaux et dans la moelle épinière.

L'apparition des formes parasitaires dans le système nerveux, coïncide avec celle des premiers symptômes de la maladie. Pour pouvoir mettre en évidence le parasite spécifique, il est donc nécessaire que la période d'incubation soit d'une certaine durée ; expérimentalement Négri a déterminé qu'elle doit être d'environ quatorze à quinze jours chez le lapin, douze à treize jours chez le chien.

Chez les animaux morts à la suite de l'inoculation de virus fixe, les parasites sont très petits et peu nombreux ; la démonstration en est difficile ; on comprend dès lors facilement pourquoi leur présence a pu échapper à quelques observateurs.

Chez les animaux qui ont présenté le tableau clinique de la rage furieuse, le siège de prédilection du microorganisme est la corne d'Ammon ; il y paraît plus tôt et avec des formes plus développées

que dans les autres parties du système nerveux.

Conformément à la propriété du système nerveux des animaux enragés, de conserver (dans certaines limites de temps) la virulence inaltérée malgré la putréfaction avancée, et de la maintenir telle dans la glycérine ; le microorganisme décrit par Négri conserve, lui aussi, ses propriétés, caractéristiques malgré la putréfaction, et malgré l'immersion prolongée dans la glycérine.

Le parasite est spécifique ; Négri et les auteurs qui ont institué des recherches de contrôle, n'ont jamais rencontré de formations semblables dans les cellules nerveuses d'animaux normaux et d'animaux affectés d'autres maladies.

Le parasite de la rage présente des formes et des dimensions variables ; de stades jeunes à dimensions très petites, on passe à des stades plus considérables. Quelles que soient ces dimensions, à l'intérieur du parasite, on observe toujours des modifications structurales caractéristiques, pouvant s'interpréter comme des stades d'un cycle de développement.

En ayant recours aux plus fines méthodes employées pour l'étude des protozoaires, Négri a démontré qu'à l'intérieur du parasite, il existe en effet de petits blocs et des granules d'une substance ayant toutes les réactions de la chromatine ; c'est-à-dire que le parasite est toujours constitué de deux parties essentielles, substance fondamentale et chromatine, ainsi qu'on l'observe chez d'autres protozoaires. C'est dans la chromatine que se produisent

les modifications auxquelles sont subordonnés les divers stades du cycle évolutif.

Le noyau du parasite est d'abord unique.

A mesure que les diamètres du parasite augmentent le noyau croît à son tour, se fragmente en petits amas qui se dispersent uniformément dans le corps du protozoaire. Lorsque interviennent les facteurs inconnus qui amènent le parasite à la sporulation, — quelle que soit la grandeur que le parasite ait atteinte, — la chromatine qui, en partie, s'est distribuée en petits blocs, correspondant à chacun des amas de la substance nucléaire plus claire, est soumise à des processus de division qui se développent et se répètent suivant des lois déterminées, jusqu'à ce qu'elle soit totalement réduite en petits granules de grosseur uniforme. Lorsque la division de toute, ou de presque toute la chromatine sous forme de granules très fins et uniformes s'est accomplie, le protoplasma se subdivise autour de chacun de ces granules ; c'est-à-dire que le microorganisme se transforme en un amas de corps très petits, « spores », constitués par un granule de chromatine entouré d'une capsule ou involucre bien individualisé, de protoplasma. Les spores sont d'abord réunis dans une masse unique compacte ; leurs rapports réciproques deviennent ensuite moins étroits et, dans des conditions déterminées, ils peuvent s'éloigner les uns des autres et s'élever à la dignité d'un nouvel être.

En résumé : les « corps de rage » sont des éléments qui ont des caractères et une structure cons-

tante ; ils croissent à l'intérieur de la cellule nerveuse et, à la suite de modifications intimes, suivant des lois déterminées et constantes, ils présentent un processus de division qui aboutit à la transformation du « corps » primitif en un nombre considérable d'éléments fils, « spores » : le mécanisme de production des spores ne diffère pas non plus de ce qu'on observe dans d'autres protozoaires. Les spores ont des dimensions minimes ; ils possèdent la structure du parasite originaire, et ils peuvent devenir des êtres libres. »

Corps de Négri. Coupe de la Corne d'Ammon d'un chien enragé. (Méthode de Mann. Emp. au trav. L. Négri Luzzani, 1913).

Suit le résumé des statistiques d'un grand nombre d'auteurs (Négri, Valpino, Saddi, von Katz, Lentz etc., etc.) qui ont pratiqué la recherche systématique des « corps de Négri ».

« Il s'agit de 4961 cas : dans 3058 l'examen microscopique démontra les « corps de Négri », dans 1903

il ne les démontra pas. Dans 1237 des cas du premier groupe, le résultat fut confirmé par l'épreuve expérimentale, tandis que dans les autres, le diagnostic fut posé seulement sur la présence des « corps de Négri ». Chez les animaux du deuxième groupe, 1544 fois le diagnostic négatif fut confirmé par le résultat des inoculations aux animaux ; 137 fois on ne procéda pas à l'inoculation expérimentale, mais les données anamnésiques permettaient d'exclure l'infection rabique.

Enfin dans 222 cas, l'épreuve expérimentale démontra qu'il s'agissait de rage, bien que l'examen microscopique n'ait pas décelé la présence des « corps de Négri ». Mais, en tout cas, le nombre de ces « insuccès » est bien petit ; 222 sur 4961, c'est-à-dire 4,07 pour 100 environ. »

Nous avons dit plus haut qu'une discussion très vive s'engagea au sujet des « corpuscules de Négri ».

Certains auteurs, tout en admettant la nature parasitaire de ces corpuscules, ont discuté le classement par Négri, de ces corpuscules parmi les protozoaires.

En effet, Williams et Linden les considèrent comme Guidosporidés, Pronazek comme chlamidozoaires.

Un argument important contre la nature des « corps de Négri » comme agent causal de la rage, est fourni par les travaux de Remlinger et de Schuder, qui ont montré que l'agent causal de cette maladie était un *virus filtrant*, ayant d'après Babès un diamètre de 0,1 μ à 0,2 μ environ.

De plus un certain nombre d'auteurs ont décrit dans nombre de maladies infectieuses, autres que la rage, des corpuscules plus ou moins analogues à ceux de Négri.

Tels sont les corpuscules décrits par Bectarelli et Valpino dans la rage.

Par Pace, dans la rage et l'embolie cérébrale.

Par Dominici, dans la méningite tuberculeuse, dans les cas d'abcès cérébral et de tuberculose solitaire.

Par Poor, chez un lapin infecté de tétanos.

Par Acton, *Hugh*, *Harvey*, observés dans les cellules nerveuses à la suite des injections de poison de vipère.

Par Lina Negri, dans les cellules nerveuses du chat normal.

Par Athias, dans les cellules nerveuses des ganglions spinaux de différents mammifères (chien, chat, lapin, cobaye).

Par Rosenthal et Schiffmann, dans la peste aviaire.

Par Manouelian, sous le nom de « corps résiduels » extra-cellulaires chez le cobaye, lapin, rat.

Citons l'importante découverte de Sinegaglia qui a décrit chez le chien atteint de maladie du jeune âge, des formations endocellulaires très analogues aux « corpuscules de Négri ».

Enfin Babès avait décrit également avec Marinesco une série de granulations d'origine nucléolaire ou protoplasmique, mais qu'il ne considère cependant

pas comme pouvant être identifiées avec les « corpuscules de Négri ».

Cet auteur, avec plusieurs autres, parmi ceux que nous venons de citer, considère tous ces corpuscules ainsi que les « corps de Négri » comme produits de dégénérescence du protoplasma, qu'ils résultent de l'action microbienne à distance, ou qu'ils se forment au voisinage immédiat du microbe, lequel se trouverait de la sorte inclus dans les « corps de Négri ».

Nous extrayons les lignes suivantes des conclusions formulées par Babès dans sa communication faite à l'Académie roumaine dans la séance du 30 juin 1906.

« Les corpuscules de Négri qui se trouvent dans les cellules peu ou pas modifiées, qui ne sont pas en rapport intime avec les principaux symptômes rabiques, ne sont pas les parasites actifs de la rage. Ils ne sont probablement que des formes encapsulées, renfermant le parasite en voie d'inclusion ou de transformation.

Je suis donc disposé à interpréter les corps de Négri, comme le résultat d'une forte réaction locale de la cellule provoquée par l'invasion du parasite, et suivie de l'encapsulation et de la séquestration du parasite par la cellule.

Cette réaction est probablement le résultat d'une plus grande résistance des cellules qui renferment les corps de Négri. Les cellules sont plus ou moins réfractaires au virus rabique, et c'est précisément à cause de cet état réfractaire, qu'elles aboutissent à

encapsuler et à séquestrer le parasite de la rage. »

Quoiqu'il en soit de la nature des « corps de Négri » les auteurs sont d'accord pour reconnaître l'existence constante de ces corpuscules dans les centres nerveux de l'homme et des animaux ayant succombé à la rage (ces corpuscules feraient défaut seulement dans 3 à 5 pour 100 des cas examinés).

Aussi, la recherche de ces corpuscules prend une importance considérable pour le diagnostic de la rage, et cette recherche est pratiquée actuellement d'une façon systématique, dans tous les Instituts antirabiques.

Il existe un très grand nombre de procédés pour la mise en évidence de ces éléments.

Nous nous contenterons d'indiquer le procédé simple et rapide recommandé par Lina Négri, Luzzani.

Afin d'isoler la corne d'Ammon, on procède de la façon suivante: on coupe la peau selon une ligne sagittale et médiane qui réunit la région frontale et la région occipitale; on la décolle du tissu conjonctif sous-cutané, et on la rabat en avant et sur les côtés, sur le museau et sur les oreilles de l'animal; on coupe ensuite et on décolle tous les muscles qui vont s'insérer sur la calotte. Au moyen d'une pince ostéotome, on coupe la calotte du crâne en mettant à découvert le cerveau. On coupe et on enlève la dure-mère ; on sépare les deux hémisphères cérébraux le long du sillon interhémisphérique, et on enlève la partie supérieure des hémisphères, jusqu'au corps calleux. On soulève le corps calleux avec le trigone, et on pénètre dans la portion temporale du ventri-

cule latéral. De cette façon le plancher du ventricule latéral reste à découvert, et l'on voit tout de suite la corne d'Ammon, avec son aspect et sa forme bien caractéristiques.

Avec de fins ciseaux, on isole la corne d'Ammon des tissus qui l'entourent. En ayant recours à un rasoir ou à un bistouri bien effilé, on fait une coupe perpendiculaire à la surface de la corne d'Ammon ; on met ainsi à découvert toute la section de celle-ci. Avec une aiguille à lancette, on râcle délicatement la surface de section, en tâchant de tomber au niveau de la couche grise de la circonvolution. On arrive ainsi à recueillir sur la lame un détritus qu'on dilacère plus soigneusement sur le porte-objet, dans une solution très diluée d'acide acétique. De cette manière on obtient toujours de nombreuses cellules isolées, dans lesquelles il est très facile, après avoir acquis une certaine pratique, de retrouver et de reconnaître le parasite spécifique de l'infection rabique, si l'animal était infecté.

Quand il n'est pas possible d'exécuter immédiatement cet examen, ou bien quand il a donné un résultat négatif, il convient de procéder à la fixation de quelques petits morceaux dans le liquide de Zenker.

De petits morceaux de corne d'Ammon, obtenus au moyen de deux sections frontales, perpendiculaires à son axe, et parallèles entre elles (de manière que la surface de section représente une coupe frontale de toute la corne d'Ammon), sont plongés dans le liquide de Zenker :

Bichromate de Potassium	2 gr. 5
Sublimé corrosif.....	5 gr.
Eau.....	100 gr.

Avant l'usage ajouter :

Acide acétique.....	5 gr.

Lorsque les pièces ont atteint une fixation suffisante (ce qui demande de deux à quatre heures, avec des morceaux très petits), elles sont lavées à l'eau pendant quelques minu-

tes. On les retire de l'eau, et on pratique l'examen par dilacération, de la façon qui a été indiquée plus haut, ou bien on renouvelle la recherche, si l'examen à l'état frais avait donné un résultat négatif. Il faut remarquer que, dans les pièces fixées dans le liquide de Zenker, la recherche du parasite est bien plus facile que dans les pièces fraîches.

Ce procédé si simple et si rapide, permet d'établir le diagnostic chez presque tous les animaux enragés ; dans quelques cas seulement, il est nécessaire, pour mettre le parasite en évidence, de recourir à l'examen des coupes colorées.

Dans ces cas, nous adoptons toujours l'inclusion en paraffine (que l'on peut faire en quelques heures en déshydratant directement dans l'alcool absolu et en éclaircissant au chloroforme) (paraffine 52 degrés, une heure à 55 degrés). Coupes de 7 μ collées sur le porte-objet avec l'albumine glycérinée, et séchées à l'étuve à 36 degrés.

Les coupes sont colorées par la méthode de Mann ; elle est de beaucoup la meilleure pour mettre en évidence jusqu'aux plus petites formes du parasite. J'insiste cependant pour faire remarquer que bien rarement il faut recourir à la coloration pour établir le diagnostic chez les animaux hydrophobes ; chez presque tous, on peut voir le microorganisme en employant la méthode beaucoup plus simple décrite ci-dessus.

Lorsqu'on fait la coloration de Mann, pour le diagnostic, on obtient de bonnes préparations, même en abrégeant tous les temps du procédé. Dans la solution colorante, les coupes peuvent rester pendant une demi-heure et même moins ; naturellement plus bref est le séjour dans le liquide colorant, plus soigneuse doit être la différenciation, surtout dans l'alcool-alcali.

Je rappelle seulement les points essentiels de la méthode de Mann. La solution colorante est la suivante :

Sol. aq. éosine 1 : 100.....	45 cmc.
Sol. aq. bleu de méthyl.....	33 cmc.
Eau distillée.....	100 cmc.

Les solutions d'éosine et de bleu de méthyl sont conservées séparément ; on fait le mélange chaque fois. Le mélange se conserve bien pendant quelques jours, et même pendant quelques semaines.

Lorsqu'on retire les coupes du liquide colorant, on les rince rapidement à l'eau de fontaine ; puis on les plonge dans l'alcool absolu pendant quelques minutes.

Lorsqu'elles sont déshydratées, on procède à la différenciation dans l'alcool alcalinisé :

Alcool absolu..... 30 cmc.
Solution de soude caustique dans l'alc. absolu.. 5 gouttes

jusqu'à ce que le tissu perde la coloration bleue et devienne complètement rouge. Laver rapidement à l'alcool absolu. Plonger rapidement dans l'eau de fontaine, et ensuite dans l'eau distillée acidifiée par l'acide acétique.

Dans l'eau acidifiée les coupes restent quelques minutes et prennent une coloration bleue. Alcool absolu, xylol, beaume de Canada.

Au microscope : par suite de la coloration rouge qu'ils prennent avec la méthode de Mann, les parasites ressortent nettement sur le protoplasma légèrement coloré en bleu, et sur le fond de la préparation de couleur plus foncée. Les noyaux des cellules nerveuses et les noyaux des cellules névrogliques, sont colorés en bleu foncé, les nucléoles des cellules nerveuses en rouge. Les parasites montrent à l'intérieur leurs caractéristiques, particularités de structure, qui permettent de les différencier nettement de toute autre formation endo-cellulaire.

Pour terminer, notons qu'en dehors du système nerveux central, les corpuscules de Négri ont été retrouvés également dans les cellules lymphatiques des glandes salivaires (Manouelian).

En résumant cet exposé de nombreuses études concernant l'anatomie pathologique de la rage, nous

pouvons dire, que parmi les lésions multiples que détermine le virus rabique, les seules qui possèdent une certaine spécificité, et par conséquent présentent un intérêt pour le diagnostic, sont les lésions du système nerveux central.

Parmi ces dernières, quatre variétés d'altérations sont vraiment particulières, à savoir :

1° Le « tubercule rabique » de Babès ;

2° Le « nodule rabique » de Nélis et Van-Gehuchten ;

3° L'hypertrophie des neurofibrilles intra-cellulaires de Cajal ;

4° Les « corps de Négri ».

Et si aucune de ces formations pathologiques prise séparément ne peut être considérée comme un signe absolu et indéniable de l'infection rabique ; la présence simultanée de toutes les altérations dans les centres nerveux, donne au diagnostic anatomo-pathologique une probabilité telle, que pratiquement elle se transforme en certitude.

CHAPITRE III

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Néanmoins un certain nombre d'affections du système nerveux peuvent induire en erreur. Elles ne sont pas les mêmes chez l'homme et chez le chien :

I. — Chez le chien

Dans les maladies expérimentales toxiques ou traumatiques on observe des altérations surtout parenchymateuses, dégénérescence aiguë des cellules et fibres nerveuses. Mais généralement les « nodules et les tubercules rabiques » manquent ; les « corps de Négri » font complètement défaut.

Chez les chiens *tués par l'asphyxie*, on observe parfois des cellules lymphoïdes qui entourent certaines cellules nerveuses, mais ces dernières restent intactes.

Le diagnostic pourrait être rendu très difficile par la présence des corpuscules décrits par Sinigaglia chez les chiens atteints de maladie du jeune âge.

Ces corpuscules présentent de grandes analogies avec les corpuscules de Négri. Mais ces corpuscules,

que l'on trouve dans les cellules du cervelet, de la moelle et de l'épendyme, n'ont été vus qu'une seule fois par Babès et Starcovici dans les cellules de la corne d'Ammon.

De plus les corpuscules de Sinigaglia n'ont jamais été retrouvés dans la *forme nerveuse* de la maladie du jeune âge sur près de 60 cas examinés par différents auteurs (Mazzei, Sinigaglia, Lenz).

Chez l'homme

1° Dans un cas *d'éclampsie puerpérale*, Babès a trouvé des foyers inflammatoires miliaires, mais ces petits foyers plutôt périvasculaires, n'étaient pas situés autour des cellules nerveuses ;

2° *Dans la poliomyélite infantile*, on observe très fréquemment les « tubercules rabiques », mais d'après Babès, ces nodules se distinguent nettement des nodules rabiques, par l'apparition presque exclusive des polynucléaires.

4° *La myélite aiguë* de l'adulte et surtout la *maladie de Landry*, déterminent au niveau de la moelle des lésions très analogues à celles de la rage.

Pourtant les altérations ganglionnaires sont très inconstantes. De plus, aussi bien que dans les deux maladies précédentes, les « corps de Négri » font défaut.

Le diagnostic peut-être difficile avec celui des lésions déterminées par le *tétanos*.

M. Manouelian a même décrit dans le tétanos, des

inclusions intra-cellulaires éosinophiles, mais ces dernières, par leurs caractères, se distinguent nettement des corps de Négri, au point que l'auteur ne les confronte même pas.

Comme conclusion disons avec Babès :

« En supposant même, que les lésions de la rage n'aient absolument rien de caractéristique, et qu'elles puissent se trouver dans la myélite diffuse aiguë, ou dans la paralysie de Landry, je constate cependant, que ni dans les livres, ni dans mes expériences personnelles, je n'ai rencontré un cas semblable. Nous pouvons donc regarder les lésions rabiques comme caractéristiques » (Babès).

CHAPITRE IV

Essayons maintenant d'appliquer en pratique les notions que nous venons d'exposer, en recherchant les données nécessaires au diagnostic anatomo-pathologique de la rage, dans l'étude des centres nerveux de l'enfant, observée dernièrement par MM. Pierre Marie et Chatelin.

Cette observation a fait l'objet de leur intéressante communication de la séance du 8 avril 1919 de l'Académie de Médecine.

OBSERVATION

L... Georges, onze ans. L'enfant a été mordu dans les derniers jours d'octobre. Le chien qui était attaché, se serait sauvé ensuite en cassant sa chaîne, on ne sait ce qu'il est devenu.

La morsure siégeait à la lèvre supérieure du côté droit, et s'est rapidement cicatrisée. La mère n'a rien remarqué d'anormal dans les semaines qui ont suivi la blessure; l'enfant est retourné à l'école; il était cependant maussade et manquait d'appétit. Il ne s'est plaint à aucun moment de douleurs au niveau de la morsure, ni de la face.

Le 1er décembre 1918, c'est-à-dire cinq semaines après environ, il a eu dans l'après-midi un violent mal de tête, il a dîné légèrement et s'est couché.

Au commencement de la nuit, le malade a présenté une crise, dont les caractères sont difficiles à préciser; l'enfant se dresse sur son lit, dit la mère, étend les bras en avant, les mains crispées comme s'il voulait repousser quelqu'un. Il sanglote et ses bras se raidissent. Il n'écume pas, il ne perd pas connaissance. Cette crise dure quelques minutes et l'enfant se recouche.

De telles crises se seraient répétées très fréquemment les nuits suivantes, beaucoup plus rarement dans la journée. La nuit, les crises se répétaient toutes les heures.

Le jour, l'enfant était agité, il parlait continuellement de sa mort, disait qu'il était dans la tombe, voulait rester dans les bras de ses parents, refusait de s'alimenter.

Le 5 décembre, l'enfant a été conduit dans un hôpital d'enfants. Les parents ne peuvent donner aucun renseignement sur ce qui s'est passé pendant le séjour à cet hôpital.

Le malade fut repris par sa famille au bout de quelques jours. A ce moment, les parents constatèrent que l'enfant avait une impotence complète des deux jambes et le conduisirent à notre consultation de la Salpêtrière.

Le lundi 16 décembre, à son arrivée dans le service, l'enfant est très pâle et amaigri, le visage anxieux, les lèvres sèches, il est dans un état de grande agitation, il appelle sans cesse son père et sa mère, il répète sans arrêt qu'il va mourir, qu'il est dans la tombe. La cicatrice de la morsure est encore très visible à la lèvre supérieure droite.

L'examen clinique révèle à ce moment une paralysie flasque des membres inférieurs ; l'enfant ne peut esquisser que de très légers mouvements de flexion du pied, du genou et de la cuisse, et sans aucune force. Les membres supérieurs et la face paraissent intacts : en réalité il existe une diminution très nette de la force musculaire, pour la flexion du coude, et surtout l'élévation du bras ; les mouvements du poignet et des doigts s'exécutent avec une force sensiblement normale.

Les réflexes tendineux rotuliens et achilléens sont abolis. Les réflexes radiaux et tricipitaux sont conservés, égaux, mais faibles. Les réflexes cutanés existent, sensiblement normaux (cutanés, abdominaux et crémastériens), en particulier le reflexe cutané plantaire se fait en flexion. Le réflexe du voile du palais est très difficile à rechercher, l'enfant se débat lorsqu'on essaie de l'examiner. Le réflexe cornéen est conservé.

L'examen de la sensibilité, rendu difficile par l'état du malade, ne montre pas de troubles de la sensibilité, douloureuse tout au moins, l'enfant réagit au pincement et à la piqûre.

Aucune atteinte des appareils sensoriels et, en particulier pas de paralysie oculaire ; le réflexe irien à la lumière est normal.

On note un léger signe de Kernig. Il n'existe pas de salivation anormale. La déglutition est assez difficile, après quelques gorgées, l'enfant refuse de boire, mais il n'avale pas de travers, il n'y a pas de reflux des liquides par le nez. Il n'existe pas de troubles sphinctériens. La température rectale est de 39°6 et le pouls de 118.

Le diagnostic de rage à forme paralytique est posé dès ce premier examen. Une ponction lombaire est faite, qui donne un liquide très légèrement trouble, sous forte pression.

Le dosage de l'albumine donne 80 centigrammes par litre (normale : 0 gr. 20). La numération des éléments blancs à la cellule de Nageotte montre 153 éléments par millimètre cube (normale 1,5 à 3).

L'examen microscopique révèle une proportion considérable de polynucléaires et quelques globules rouges sans éléments microbiens.

Dans l'après-midi, l'enfant est moins agité, mais la déglutition est toujours difficile. La température est de 39°8.

Le mardi, 17 décembre, le malade est prostré, il répond à peine aux questions qu'on lui pose ; il agite sa tête sur l'oreiller, et grince par moments des dents, il bave très légèrement de la commissure droite.

La paralysie des membres supérieurs s'est accentuée; les bras ne peuvent être soulevés du plan du lit, mais les mouvements du poignet et des doigts s'exécutent encore bien. Les réflexes radiaux et tricipitaux paraissent abolis. La paralysie des membres inférieurs est maintenant complète.

L'enfant ne peut se tenir assis dans son lit ; il retombe aussitôt, l'abdomen est légèrement distendu, et quand le malade essaie de s'asseoir on ne sent que très peu la contraction des muscles abdominaux.

Il n'existe pas de troubles sphinctériens, mais une constipation marquée.

La respiration est rapide et de type supérieur ; la phase inspiratoire est courte. Pas de crises de suffocation spontanée ou à l'occasion d'une excitation extérieure ; mais l'enfant refuse de boire. La température est de 39°1 et de 39°3. Le pouls rapide est petit, est à 118 et 120.

Le mercredi 18 décembre, le malade est dans un état de profonde stupeur, il reste immobile, le regard vague, ou roule sa tête sur l'oreiller.

L'impotence des membres supérieurs est à peu près complète, seuls persistent des mouvements des doigts. Les mouvements du cou et de la tête restent possibles autant qu'on peut s'en rendre compte, étant donné l'état du malade.

Le malade refuse toute boisson. La température est de 40°1, Le pouls est rapide et incomptable. La respiration très superficielle est également très rapide. Pas de crises de suffocation.

Quelques vomissements dans l'après-midi.

Mort à 8 heures du soir le surlendemain de son entrée dans le service.

Examen histologique, pratiqué au laboratoire de la clinique par M. Trétiakoff, faisant fonction de chef de laboratoire.

Il s'agit d'une polio-encéphalo-myélite aiguë infiltrative.

L'infiltration inflammatoire péri-vasculaire et parenchyma-

teuse, suivie de dégénération des éléments nobles, s'observe au niveau des ganglions rachidiens de toute la colonne grise de la moelle, du bulbe et de la protubérance, ainsi qu'au niveau de l'écorce cérébelleuse et de certaines régions de l'écorce cérébrale (Il ne nous a pas été possible d'examiner les ganglions gris de la base du cerveau).

La substance blanche, aussi bien au niveau de la moelle que dans le reste de l'encéphale, se trouve sensiblement respectée par le processus morbide.

Les phénomènes pathologiques atteignent leur maximum d'intensité au niveau de la moelle et des ganglions rachidiens, ils se trouvent notablement diminués dans les centres supérieurs.

Les ganglions rachidiens présentent de graves lésions assez spéciales à la rage et bien décrites dans cette maladie par Van Gehuchten, Ramon y Cajal et Marinesco. En effet on observe une neuronophagie intense des cellules ganglionnaires avec prolifération de la capsule péri-cellulaire, ce qui constitue le *nodule rabique* de Van Gehuchten ; de plus il existe une dégénérescence aiguë homogène des cellules ganglionnaires, avec une énorme *hypertrophie des neurofibrilles intracellulaires*, si bien étudiée par Ramon y Cajal et Marinesco.

Les lésions de la moelle ne sont pas moins caractéristiques ; on se trouve en présence d'une infiltration inflammatoire intense de toute la colonne grise de la moelle, guidée certainement par les vaisseaux, mais surtout parenchymateuse. Les faisceaux blancs et les méninges paraissent respectés.

L'infiltration affecte la forme nodulaire *tubercule rabique* de Babès, avec neuronophagie très intense, hypertrophie des neurofibrilles intra-cellulaires périphériques, et disparition du noyau. Dans le protoplasma de certaines cellules relativement conservées, nous avons pu mettre en évidence des formations *ressemblant assez aux corpuscules de Négri*, considérées comme pathognomoniques de la rage, qui dans les préparations colo-

rées par la méthode de Mann, se présentent sous forme des corpuscules éosinophiles intraprotoplasmiques, de volume très variable. Les cornes postérieures sont touchées au même degré que les cornes antérieures, sauf la colonne de Clarke, qui présente une intégrité relative.

Au niveau du bulbe et de la protubérance, les phénomènes inflammatoires diminuent d'intensité, en même temps que leurs caractères sont moins nets. Les « nodules rabiques » de Babès ne se montrent guère, et l'on se trouve en présence d'une mésocéphalite infiltrative, sans caractères spéciaux.

Dans le cervelet, l'inflammation se localise au niveau de la couche des cellules de Purkinje. On observe une forte infiltration inflammatoire avec neuronophagie et destruction des cellules de Purkinje ; mais les corpuscules de Négri, souvent observés par différents auteurs à ce niveau, manquent dans notre cas. L'olive cérébelleuse et la substance blanche paraissent indemnes.

En ce qui concerne l'écorce cérébrale, c'est surtout la corne d'Ammon qui se trouve touchée. Les phénomènes irritatifs dominent nettement la scène, la dégénération des éléments nobles étant peu marquée. Les corpuscules de Négri semblent exister dans les cellules de cette région, mais ils se colorent mal, à tel point que leur présence même paraît douteuse, et ceci est contraire à la généralité des cas de la rage, où la corne d'Ammon est considérée comme lieu d'élection pour les corpuscules de Négri. Nous n'avons pas rencontré du tout de ces corpuscules dans les grandes cellules pyramidales de l'écorce rolandique, où d'ailleurs l'inflammation est peu accusée. Dans les autres régions de l'écorce, on trouve, par places, des points d'infiltration périvasculaire discrète, mais sans prédilection pour les circonvolutions de Rolando.

Il existe un œdème marqué des méninges, surtout au niveau de la corne d'Ammon, mais toute infiltration leucocytaire y fait défaut.

L'examen des nerfs périphériques montre l'existence d'assez rares nodules toxi-infectieux au niveau des gros tronc nerveux.

M. le docteur Manouelian, qui a fait à l'Institut Pasteur de très belles préparations histologiques de notre cas, nous a, sur ses préparations, montré les mêmes lésions cellulaires que celles signalées plus haut. Il nous a en outre, donné ce renseignement très important que les centres nerveux de notre malade, *inoculés par ses soins au lapin, ont donné lieu à deux passages successifs positifs.*

Les auteurs attirent l'attention sur les difficultés de diagnostic clinique dans ce cas de rage à forme paralytique d'emblée, qui présente de grandes analogies avec la maladie de Landry et où l'hydrophobie fait défaut.

Les difficultés de diagnostic dans ce cas se trouvèrent accrues par le fait que le chien n'a pas pu être examiné.

De plus, si nous considérons l'important détail, qui nous a été très obligeamment communiqué par notre ami M. Tretiakoff à savoir : qu'un jour ou deux avant sa mort l'enfant avait mordu sa mère à la face, l'intérêt pratique d'un diagnostic sûr paraît indiscutable.

En reprenant les détails de l'examen histologique des centres nerveux de cet enfant, nous notons la présence des nodules et des tubercules rabiques, de l'hypertrophie des neurofibrilles intra-cellulaires de Cajal, et au niveau de la moelle « des corpuscules éosinophiles intra-protoplasmiques de volume très variable », que l'auteur qualifie de « formations ressemblant assez aux corpuscules de Négri ».

Au niveau de la corne d'Ammon l'existence de ces corpuscules paraît douteuse.

Ainsi donc ni par leur siège, ni par leur aspect, ces corpuscules ne sont absolument caractéristiques.

Mais leur ressemblance avec toutes les autres variétés des lésions particulières à la rage, augmente considérablement leur valeur, et rend le diagnostic positif de la rage dans ce cas, sinon certain, tout au moins extrêmement vraisemblable.

En effet, la généralisation, l'étendue des lésions et la gravité des altérations des cellules nerveuses, font éliminer la paralysie infantile et le tétanos.

Le diagnostic est plus difficile avec ces formes très rares de maladie de Landry, où l'on observe la généralisation du processus au mésencéphale.

Mais l'intensité des phénomènes destructifs au niveau des ganglions cérébro-spinaux, affectant la forme spéciale (hypertrophie des neurofibrilles et nodules rabiques) d'une part ; l'existence « des formations ressemblant assez aux « corpuscules de Negri » d'autre part, font pencher le diagnostic du côté de la nature rabique des lésions.

CONCLUSIONS

1° Le diagnostic anatomo-pathologique de la rage chez l'homme et les animaux, présente à l'heure actuelle un grand intérêt.

Dans la majorité des cas, il peut être posé sinon avec certitude, tout au moins avec une grande probabilité.

2° Les éléments de ce diagnostic, classés dans l'ordre de leur importance sont les suivants :

a) « Corps de Negri ».

b) « Nodules rabiques » de Van Gehuchten et Nelis.

c) L'hypertrophie des neurofibrilles de Cajal.

d) « Tubercules rabiques » de Babés.

3) Dans les cas typiques toutes ces formations pathologiques coexistent.

Lorsque certaines parmi elles font défaut, celles qu'on trouve, constituent une présomption plus ou moins forte en faveur de diagnostic positif de la rage.

Vu : le Président de la thèse
LETULLE

Vu : le Doyen
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

Alba et Bormans. — Sur le diagnostic histologique de la rage (Annal. de l'Inst. Past., 1918).

Babes. — Traité de la rage, 1912.

Bales et Petilescu. — Bull. et Mém. de la Soc. de Biol., 1er janv. 1914.

Crocq. — Les lésions anatomo-pathol. de la rage sont-elles spécifiques (Journal de Neurologie, 3e année, n° 13, 3 juillet 1900).

Cajal y Garcia. — Les lesiones del reticulo de la celulas nerviosas en la rabia (Trabajos del laborat. de investigaciones biologicas, 3, 1904, p. 213).

Coats. — Thrée cases of hydrophobia (The Lancet, 1877, n° 3).

Cuillé et Vallé. — Sur l'anat. pathol. et le diagnostic rapide de la rage (Rev. vétér., juin 1900).

Courmont et Lesieur. — Comptes rendus de la Soc. de Biol., 1901, p. 98.

Gamaleia. — Sur les lésions rabiques (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1887).

Golgi. — Ueber die pathologische Histologie der Rabies experimentalis (Berl. Klin. Wochenschrift, 1894).

Gowers. — The pathological Anatomy of Hydrophobia (Anat.-pathol. Transactions, 1877).

Van Gehuchten et Nelis. — Les lésions histologiques de la rage chez les animaux et chez l'homme. Nevraxe 1.

— Les lésions rabiques. Virus des rues et virus fixe. Nevraxe 2.

Hebrant. — Sur les lésions de la rage chez le chien et sur le diagnostic post-mortem de cette affection (Ann. de Méd. vétér., fév. 1900, p. 76).

Kolessnikoff. — Uber pathol. veranderungen des Gehirns und ruckenmarks der Hunde bei der Lyssa (Virch. Arch., 1880).

— Pathologische Veränderungen un Nerven-system bei der Wutkrankheit (Zentralbl. f. med. Wiss., 1876).

Marinesco. — La cellule nerveuse (Encycl. scientif., II, Paris, 1909).

Manuelian. — Annales de l'Inst. Past., 1914.

Pierre Marie et Ch. Chatelain. — Etude de la forme paralytique de la rage chez un enfant (Comm. à l'Ac. de Médecine. Séance du 8 avril 1919).

Meynert. — Hundswut. Eulenburg. Real encycl. der gesamten Heilkunde, 1872.

Négri. — Contributo allo studio dell'etiologia della rabbia (Boll. soc. med. chir. Pavia, 1903. Zeitchr. f. hygiene Bd XLIII, 1903).

— Morphologie in Entwiculungscyclus des Parasiter de Tallwant (Zeitschr. f. Hyg., t. 63, 1909, p. 421).

— Contributa allo studio dell'etiologia della rabbia (Nota sierisuntiva). R. Inst. Lomb., série II, vol. XXXVI, 1903.

Nelis. — Etudes sur l'anatomie et la physiol. pathologique de la rage (Arch. de Biol., 1900).

Lina Negri Luzzani. — (Anal. de l'Inst. Pasteur, 1913, p. 907).

— Le diagnostic de la rage par la démonstration du parasite spécifique (Résultats de dix ans d'expérience).

Nepven et Pollaion. — Un cas de rage (Comptes rendus Soc. de Biol., 1872, p. 132).

Nocard. — Sur le diagnostic post-mortem de la rage du chien (Bull. de l'Acad. de méd. Paris, 1900, n° 16).

Pakotiloff. — Pathologische Anat. der Lyssa bei Menchen, 1875 (Virch. Arch., vol. 122).

Sabrazes et Cabanes. — Note sur les lésions des cellules nerveuses de la moelle dans la rage humaine (Nouv. Iconogr., 1898).

Schaffer (K.). — Sur un cas atypique de rage humaine (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1899).

— Pathologie und pathologische Anatomie der Lyssa (Zeigler's Beiträge, 1890, vol. VII).

Stéfanescu. — Corps de Négri dans les gl. salivaires (Soc. de Biologie, 1907).

Rio-Hortega y J. Ramon Fananas. — Contribucion ol estudio de los cuerpos de Négri (Labaratorio, oct. 1918).

Valpino. — Sulla diagnosi istologica della rabiari (Rivista d'igien. et di san. publ., 1903, n° 15).

Imprim. de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris. — 5080-19